

# 一项针对全科医疗的回顾性队列研究发现：慢性阻塞性肺疾病病人住院率与药物处方量有不利的正相关性

## Chronic obstructive pulmonary disease hospital admissions and drugs—unexpected positive associations: a retrospective general practice cohort study

### 摘要

**背景：**在慢性阻塞性肺疾病(COPD)的治疗中,长效吸入型抗胆碱能药物(LAMA)和长效吸入型 $\beta_2$ 受体激动剂(LABA)联合吸入型糖皮质激素(ICS)使用率的增加,带来了降低该疾病住院率的希望。

**目的：**调查在社区医疗中 LAMA 和 LABA+ICS 处方量的增加对住院率的影响。

**方法：**这项针对 2007-2010 年全科医生收治 COPD 病人的回顾性队列研究由 806 名英国全科医生组成(覆盖人口 5264506 人)。结果变量包括 COPD 病人入院率和 LAMA、LABA+ICS 处方药费。全科医生的情况来自英国质量与结果框架数据库。

**结果：**2001 至 2010 年, COPD 的住院率保持着稳定。2007 年至 2010 年,每人每年 LAMA 处方药费上涨了 61%, LABA+ICS 费用上涨了 26%。使用在 LAMA 和 LABA+ICS 的花费逐年增加并在 2010 年达到最高(Pearson's  $r=0.68$ ;95%可信区间(CI), 0.64-0.72)。当控制了门诊数量, COPD 患病率和剥夺指数这些因素后, COPD 的住院率可以通过 LAMA (2010:  $B=1.23$ , 95%CI, 0.61-1.85) 和 LABA+ICS (2010:  $B=0.32$ , 95%CI, 0.12-0.52) 的处方药费来评估, 两者的关系是正性增长的。

**结论：**吸入型 LAMA 和 LABA+ICS 的处方量的增多并不能如预期般减少 COPD 病人住院率。COPD 药物处方量的增加与 COPD 病人住院率的增加之间的正性关系得不到解释。

### 引言

慢性阻塞性肺疾病（COPD）在全世界范围内都是急诊入院病人的主要死亡原因<sup>1-2</sup>。许多临床研究都有讲述治疗 COPD 的药物在减少患者急性加重次数，降低入院率以及提高生活质量方面的有效性<sup>3-6</sup>。三种主要的经典的治疗 COPD 药物：长效吸入型抗胆碱能药物（LAMA）如气管扩张剂噻托溴铵和长效吸入型 $\beta_2$ 受体激动剂（LABA）联合吸入型糖皮质激素（ICS）的成功，改变了对于该疾病药物治疗的观念。

COPD 的药物治疗花费是英国国民医疗保健服务（NHS）的主要支出。LAMA+ICS 联合吸入剂沙美特罗-氟替卡松是 2011 年英格兰全科医师规定的单一最高消费用药<sup>7</sup>。2007 年 1 月至 2011 年 1 月期间，英格兰对 LAMA 的年均消费从 7 千 8 百万英镑增长至 1 亿 3 千万英镑，增长比为 65%，在 LABA+ICS 联合治疗上的花费则从 3 亿 850 万增长至 4 亿 980 万，增长比为 29%（附录），同时，在单一 LABA 上的花费则降低了 25%。

LAMA 或 LABA 的单一用药可以改善呼吸道症状，提高生活质量以及减少 COPD 急性加重次数<sup>8</sup>。与安慰剂相比，LABA+ICS 联合治疗（使用 ICS 单一治疗 COPD 是不当的）可降低 COPD 中度/重度患者急性加重率以及与急性发作相关的入院率<sup>4</sup>。与单一使用 LABA 相比，LABA+ICS 可明显减少急性加重次数，对入院率的影响则两者差别不大<sup>9</sup>。

虽然单一使用 LAMA 治疗有着在减少 COPD 急性加重次数的优点，但其对急性加重相关的入院率的影响是不清楚的<sup>10</sup>。与安慰剂相比，噻托溴铵（LAMA）可减少患者一次或多次因急性加重需要住院治疗的比率<sup>11,12</sup>。但在 UPLIFT 试验对于不同严重程度的亚组分析中发现，两种药物对于重度/极重度患者的治疗效果并没有区别，而重度/极重度患者本身是极易发生急性加重的。<sup>12</sup>

很少有研究报道过上述这些发现在日常临床上的应用情况。一个关于使用 LAMA 治疗的荟萃分析和一个对 COPD 处方的回顾分析发现在操作规程内使用 LAMA 治疗对于降低 COPD 病人住院率的有效性是有限的，其它情况下还会与风险增加有关。<sup>10,13</sup> 并且，一项成本-效用分析认为 LAMA 治疗的费用效果比是不佳的。<sup>14</sup>

英国的全科医生们在社区里通过 NHS 开了大量的 LAMA 和 LABA+ICS 联合的

处方。<sup>15</sup> 这些药物被寄予了降低 COPD 入院的风险同时降低该病与卫生保健相关的花费的希望。<sup>16,17</sup>

本项研究的目的是发现 LAMA 和 LABA+ICS 在 NHS 中使用率的增加是否反映了 COPD 住院率的减少以及在全科医疗中 LAMA 和 LABA+ICS 高使用率能否减少 COPD 的住院率。

## 材料与方法

### 研究设计

本研究为全科医疗中 COPD 住院情况和吸入性药物使用情况的回顾性队列研究，数据来源为 NHS 信息中心和 NHS 商业服务管理局（NHSBSA），两数据源相互独立。数据分析以 NHS 全科医生为单位。

### 研究对象

在本研究中，英格兰的全科医生在初级卫生保健信托机构（PCTs）执业，每个机构有 50 至 60 名医生<sup>18</sup>。本研究纳入的全科医生受到 NHSBSA 的限制，NHSBSA 依照 2000 年英国信息自由法按仅提供了按处方配药的数据<sup>19</sup>。为获得一个反映 COPD 患病率的回顾性样本，我们以呼吸系统诊疗服务中 45 岁以上病人 COPD 患病率为平均值、复合剥夺指数（IMD）评分的均值为标准差，将英格兰的每个 PCT 分层分析<sup>20</sup>。IMD 是以每 10 年的国家统计数据 and 每年的各地人口资料为基础的多维度评分，反映了特定地区（参照机构地址）的剥夺水平。我们随机抽取 50 个 PCTs 作为样本，代表总体的分布特点，使全部 PCTs 得以分层。NHSBSA 从该样本中选出了 15 个有配药数据的 PCTs。这些数据是由 NHS 支付的处方药品。

### 样本特征

我们从 NHS 信息中心的质量与结果框架（QOF）数据库中获得了研究对象在 2006-2010 年的情况（见附件）。QOF 是为全科医生转化在临床和行政方面的表现评分的财政激励系统<sup>18</sup>。免费开放的 QOF 数据包括了全科医生的平均门诊量、确诊 COPD 的患病率、IMD 评分、QOF 总分奖励以及 COPD 治疗相关的 QOF 评分

奖励。搜集这些人口学和服务表现特征是为了校正它们对 COPD 和开药、入院关系的影响。

### 入选标准

如果有 2007-2010 年间至少三年吸入性药物治疗的处方配药数据，同时有 2001-2010 年间至少 8 年 COPD 入院数据，则该医生即被纳入。统计分析中缺失样本决不能超过 23 名医生（2.9%）。统计分析不纳入缺失数据。

### 入院数据

我们从 NHS 信息中心医院集统计数据库（见附件）中获得了匿名患者的 COPD 入院数据。患者的主要诊断为 COPD（ICD-10 编码 J40-J44），2001-2010 年间在被抽样的 PCTs 就诊。我们用每年入院的病人数而非每年病人的入院数进行分析，以避免同一病人多次入院的潜在影响。

### 处方数据

我们从 NHSBSA 获得了 15 个 PCT 中所有医生的处方数据。数据仅为 2007-2010 年的处方，2007 年之前的数据缺失。我们对处方药费进行了评估，它可很好地代表配药的剂量。NHS 的药价稳定、一致，比药名（不包括药物剂量）更准确地反映了配药量。我们未选用按年龄-性别分层的治疗组作为处方单位，因为 COPD 的处方通常开给 45 岁以上的病人。因此，我们在分析中控制了医生的平均门诊量、COPD 的患病率和医疗服务剥夺情况。

NHSBSA 计算了每位医生的成本净价，作为 NHS 处方总费用。成本净价是 NHS 支付医生（见附件）所开的每个 LAMA 和 LABA+ICS（配药由药剂师负责）的钱。按照全科医生和 PCT 搜集每个药的配药费用和配药时间。我们依法从 NHSBSA 获得了处方数据。数据访问受限。每份申请有量的限制，因此我们在 2011 年 1 月至 2012 年 8 月间提出了 10 份申请。NHSBSA 未提供罕见医疗服务的数据，以保护个人隐私、避免触犯《数据保护法案》<sup>21</sup>。NHSBSA 官网发布了我们获得的数据（见附件）。我们获得的处方数据与潜在的疾病相互独立，可能在哮喘和 COPD 病人中有重复。

### 统计方法

我们分析了 2007-2010 年每位病人每年 LAMA 和 LABA+ICS 的处方费用，分析了 2001-2010 年每年每 1 万名病人中因 COPD 恶化而入住的比率。

我们探索了 2007-2010 年每位病人 LAMA 处方药费与其 LABA+ICS 处方药费之间的关联。为校正假阳性关联，我们控制了平均门诊量的对数转化值，计算 LAMA 和 LABA+ICS 药费的对数转换值之间的相关系数<sup>22,23</sup>。

我们利用多元线性回归检验每一年每位病人每个处方药的花销和每万病人中 COPD 病人的入院率。我们控制了 COPD 确诊患病率、IMD 评分和来自 QOF 的医疗行为指标。预测指标和结果变量都以每位病人的率来表示，且根据 Kronmal 的方法利用平均门诊量的倒数校正了潜在的假阳性关联<sup>23</sup>。

在验证分析中，根据下列公式，校正了平均门诊量和 COPD 患病率，修正了多元线性回归模型：

$$\log(\text{COPD 入院病人数}) = \log(\text{LAMA 费用}) + \log(\text{LABA+ICS 费用}) + \log(\text{平均门诊量}) + \log(\text{IMD 评分}) + \log(\text{QOF 总分}) + \log(\text{COPD 相关的 QOF 评分}) + \log(\text{COPD 在册病人数})$$

本研究应用 SPSS20 软件包进行数据分析。医疗服务层面的数据无需伦理学许可。

## 结果

### 研究对象

我们纳入了 806 名医生的数据（涉及 5264506 人）（见图 1）。215 名医生因数据不全被排除。相比于总体，样本剥夺指数较高、确诊 COPD 的患病率较高，但服务数目和药物开销没有差异（见表 1）。

215 名医生中，有 162 人有 QOF 数据。与被研究的服务相比，它们的门诊量更小（均数差值 3599,95%置信区间（95%CI）2991.7-4206.2），包括更多的单手操作（58.1% vs 8.1%，差值为 49.4%，95%CI 41.4-57.4），被剥夺的也更多（IMD 评分的均数差为 7.0,95%CI4.0-10.1）。

本研究涉及的服务中,确诊 COPD 的患病率从 2007 年的 1.79%到 2010 年的 1.92% 上涨了 0.13 个百分点 (95%CI 0.11-0.16, 见图 2)。图 2 给出了 2010 年 COPD 患病率的预测值 (2.58%) 作为参考<sup>24</sup>; 同一时期, 确诊哮喘的患病率从 5.93%至 6.14%, 升高了 0.21% (95%CI 0.17-0.26)。

#### 处方数据

每人每年 LAMA 处方药费 (所有病人) 从 2007 年的 1.81 英镑到 2010 年的 2.90 英镑, 上涨了 61% (均数差值 1.09 英镑, 95%CI 1.03-1.16)。LABA+ICS 费用从 2007 年平均 7.87 英镑到 2010 年 9.89 英镑, 上涨了 26% (均数差值 2.02 英镑, 95%CI 1.89-2.15; 见图 3)。同期每人每年 LAMA 处方药费中位数 (四分位数区间) 从 1.59 (1.01-2.37) 英镑上涨到了 2.66 (1.82-2.15) 英镑, LABA+ICS 则从 7.44 (5.35-10.11) 英镑上涨到了 9.79 (7.10-12.34) 英镑。

#### 入院数据

每年 COPD 病人入院率 (每万病人) 从 2001 年平均 15.7 (标准差 10.2) 增加至 2010 年的 18.3 (标准差 10.2), 均数差值为 2.6 人/万人, 95%CI 1.8-3.3)。该变量的中位数 (四分位数区间) 在最小值 13.7 (8.6-20.4) (2001 年的数据) 和最大值 16.1 (9.9-23.5) (2003 年的数据) 间浮动, 10 年的平均中位数为 15.5 (10.0-22.4)。

为阐明 COPD 入院病人和 COPD 入院情况的差异, 图 4 给出了 2001-2010 年两者的均值, 包括 95%CI。自第一篇关于沙美特罗-氟替卡松联合用药对控制 COPD 恶化有效性文献发表之年份 (2003 年 2 月) 至今的论文皆为参考<sup>3</sup>。与噻托溴铵自 2002 年 9 月引入英联邦后的情况接近。

#### 处方的关联性

表 2 反映了人均 LAMA 处方药费与人均 LABA+ICS 处方药费的关联。为了检验虚假关联, 我们给出了校正了门诊量后, LAMA 药费对数值与 LABA+ICS 药费对数值之间的偏相关系数。

#### 回归分析与敏感性分析

表 3 反映处方药费与 2007-2010 年 COPD 病人入院率之间的关系。数据结果校正

了 COPD 患病率、IMD 评分、QOF 评分（总分和 COPD 单项），以及门诊量的倒数（ $1/\text{门诊量}$ ，在单变量分析中与 COPD 入院情况显著相关）。

该表中的数值可理解为，额外入院数/（万病人·1 英镑/人）。

为排除虚假关联，对数转换模型（用处方数据预测以 10 为底进行对数转换后的入院率）被用于验证分析（见表 4）。伴随着 2008-2010 年 LAMA 处方的增长，以及 2007-2009 年 LABA+ICS 处方的增加，入院率显著增长。

## 讨论

### 主要发现

在 COPD 患者中，LAMA 和 LABA+ICS 的处方量增加具有更高的住院率。这个关系是通过一段时间的观察得到的，这两种药的处方量显著性地升高而 COPD 入院则维持不变。医生开的 LAMA 和 LABA+ICS 处方之间是高度相关的。在临床试验中没有证据显示这两组对于 COPD 作用相似的药物之间具有相互作用。<sup>25</sup> 每一个全科医生开的处方都是不同的。在不同的处方中，LAMA 和 LABA+ICS 的处方药费在 25%以下的比 75%以上的少一半甚至一半以上。COPD 和哮喘的患病率的小改变与这些药物的使用量是不相关的。没有证据提示这些药物的使用与 COPD 诊断准确率的改变有关，对 COPD 的诊断准确率的提高可能是因为临床实践中对该病及其变化有了更好的认识。

### 研究的优缺点

值得注意的是，吸入型药物的处方花费率的提高与 COPD 病人的住院率不变这样的关系在整个研究中保持了一致性。处方的数据来源于 NHS 的分配，与开处方者的记录相比，更好的反映了药物的作用，因为后者反映的更多的是开处方者的意图。研究的医师即使来自于更加贫困的地区也是能作为英格兰的医师的代表，同时这些地区的 COPD 高患病率很好的解释研究中 COPD 的高患病率。这与研究中发现的英格兰 2007 年至 2010 年 COPD 药物的处方率增高的数据是吻合的。因此，该项研究反映的是英格兰对该病的治疗数据。

有人对每日收集的数据来源表示担忧，包括医院每日统计的住院数据，但是这些数据的质量在近近年来有通过不断改善得到提高。同时，我们数据里每年住院率的相对稳定以及住院率与处方率之间关键的相对稳定给了我们足够的自信。

从医师的水平而不是病人的水平去分析数据拥有着生态学因素的缺点，比如有着无法解释的因为排除个体病人而产生的变异。疾病的严重程度是一个重要的例子。另一个可能的偏倚来自于个体实际使用药物的情况。分析一个大样本的 COPD 入院病人的队列观察研究的优点在于，我们能够发现处方量以及住院率之间的关系，这在针对个体水平的研究上是不可能实现的。因为大部分住院的 COPD 病人都是极重度的病人，我们可以假设研究中住院的病人大部分都是很严重的。<sup>4· 27</sup> 但是我们不能假设这些病人都被开了 LAMA 和 LABA+ICS 的处方。然而，在研究中，当我们控制了患病率，剥夺指数，服用其他种类药物和医师的表现等因素后，LAMA 和 LABA+ICS 的处方量和住院率是正相关的。因此，LAMA 和 LABA+ICS 的处方量的显著性升高只发生在没有住院风险的病人身上，这样的建议是不合理的。

LAMA 和 LABA+ICS 的高使用量与 COPD 病人的高住院率之间的关系，可以通过在相当大样本的受 COPD 影响严重的病人中发现他们的 LAMA 和 LABA+ICS 处方量也很高的现象来解释。这就意味着，这些药物并没有降低 COPD 患者住院率的效果，因为 COPD 患者的住院率并没有随着这些药物使用的增加而降低。同时，LABA+ICS 在哮喘病人中的使用率也是增加的。

关于与以往研究的关系的解释

在以往临床试验中，LAMA 和 LABA+ICS 可以减少 COPD 急性加重次数的发现，给重度和极重度 COPD 病人使用这些药物可以减少住院次数并能后续地减少治疗费用带来了希望。<sup>4· 28· 29</sup> 但是有关这些药物在减少 COPD 住院率的证据的缺乏，引起了 Suissa<sup>30</sup> 的担心，他认为有关 LABA+ICS 的临床研究中需要的样本数是被低估的，研究结果只是通过评估 COPD 急性加重次数而得到的。

处方花费量和住院率之间的正相关性不太可能代表了因果关系，因为从这些临床试验中没有证据显示这种负面效应。第二个可能的解释是这些病人在住院期间开始使用这些药物，引起了一个累积的住院相关的药物使用效果。但是这不能

解释，药物使用的增加远远超过了 COPD 住院率的微小改变。我们认为将这些药物的使用作为 COPD 严重程度的参考是更加可信的。LAMA 和 LABA+ICS 的高使用率提示这些病人有更大的可能患有重度或极重度 COPD，而这样的病人存在着高住院风险。在临床实践中，这些药物使用量的提高可作为病人是否有住院风险的提示。

对将来研究，政策和实践的意义

这个研究在医师工作的水平上调查了处方量和住院率的关系，未来的研究应该评估个人的药物使用和住院的关系。这个发现的重点可以保证四期临床研究能够在三期临床研究中得到好处。

## 结论

在 LAMA 和 LABA+ICS 可以减少 COPD 急性加重次数的效果得到证实后，紧接着我们怀疑它在降低住院率有无作用。我们研究的结果证实了这个怀疑。药物的处方量增加伴随着 COPD 住院率的增加。来自 NHSBSA 的数据表明，2011 年英格兰花费在这两种药物上的钱一年间几乎增加了 6 亿 5 千万英镑。因此，在其对 COPD 的远期疗效不确切的时候，大范围地使用这些药物对于 UK 的纳税人来说是一个沉重的负担。

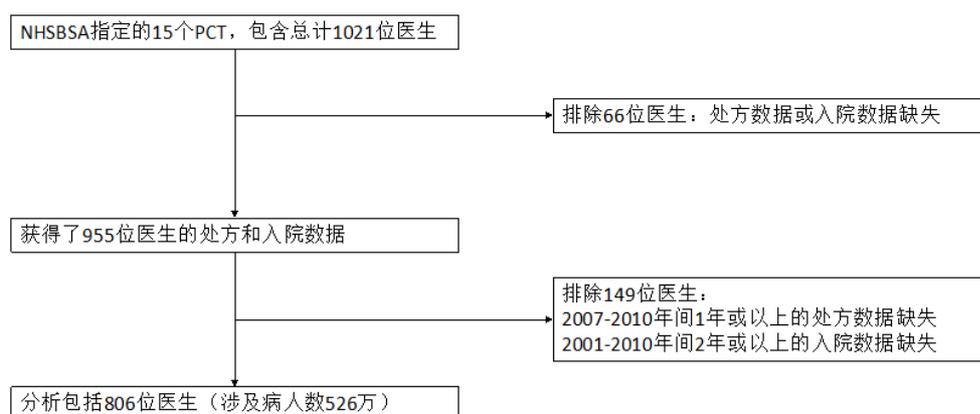


图1 本研究的研究对象纳入方法

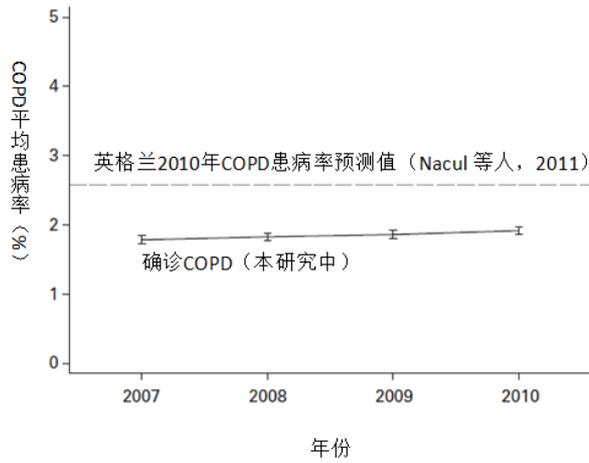


图 2. 2007-2010年本研究纳入的医生中，确诊慢性阻塞性呼吸障碍（COPD）的患病率（虚线表示2010年COPD患病率的预测值），参考文献 24。

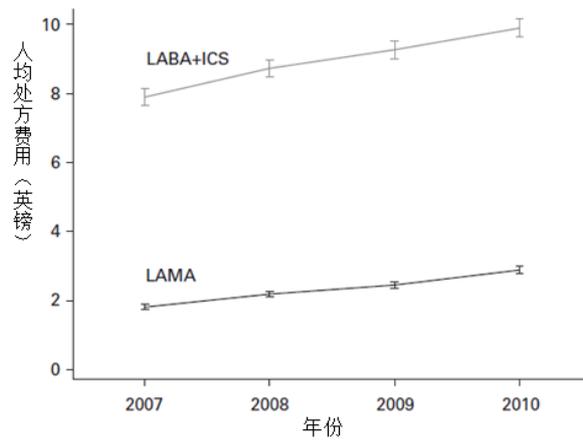


图 3. 每年每人（全体病人）LAMA和LABA+ICS的费率（均数±95%置信区间）。处方药费按在册的全体病人标准化处方率。2007-2010年，NHS支付每单位LAMA的钱下降了7.3%，LABA+ICS下降了4.5%（英国药典）。LAMA，长效抗胆碱药；LABA+ICS，长效β2受体激动剂；NHS，英国国民医疗保健服务。

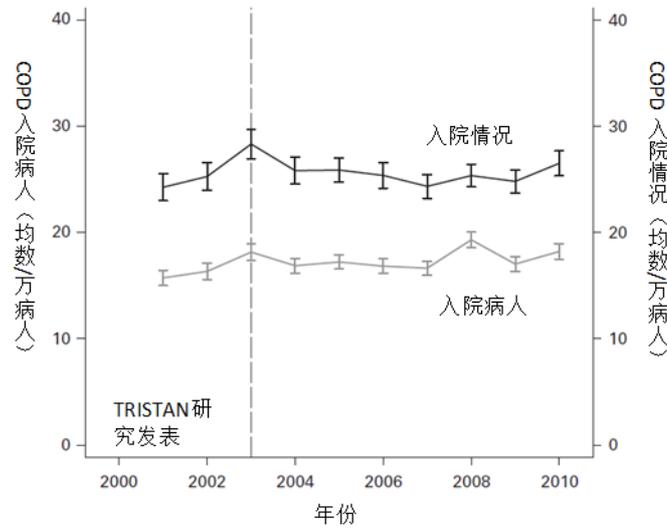


图 4. 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 入院病人数与全部COPD入院率 (每万病人)

表 4. 处方费用与COPD患者入院率 (2007-2010) 的关系, 对数转换模型以预测入院率的常用对数 (以10为底)

预测变量	2007-2010年数据的回归结果 ( $\pm 95\%CI$ )			
	2007	2008	2009	2010
LAMA费用常用对数, $\beta$ 值 (95%CI)	0.02 (-0.05,0.09)	0.22 (0.13,0.30)	0.19 (0.10,0.28)	0.29 (0.19,0.40)
LABA+ICS费用常用, $\beta$ 值 (95%CI)	0.20 (0.13,0.28)	0.07 (-0.03,0.16)	0.11 (0.01,0.21)	0.10 (-0.01,0.22)
因变量: COPD患者入院数				
缩写: CI, 置信区间; COPD慢性呼吸道阻塞性疾病; LABA+ICS, 长效 $\beta_2$ 受体激动剂和吸入型糖皮质激素; LAMA长效抗胆碱药				